

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER), STYRKE(R),
INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Ansøger</u> <u>Virksomhedens navn, adresse</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	TEVA Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel Teva 75 mg Filmtabletten	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien	TEVA Pharma B.V. Computerweg10, 3542DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Bulgarien	TEVA Pharma B.V., Computerweg 10 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopix 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Cypern	TEVA Pharma BV Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske Republik	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Czech Republic	Teclop 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopix	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Ansøger</u> <u>Virksomhedens navn, adresse</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Finland	Teva Sweden AB Jarnvägsgatan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Sweden	Tevaplat 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Frankrig	TEVA Classics Immeuble Palatin 1 1 cours du Triangle 92836 PARIS LA DEFENSE FRANCE	Clopidogrel TEVA CLASSICS 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	ALVADAVIX 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Irland	TEVA Generics B.V. Computerweg 10, 3542DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Ansøger</u> <u>Virksomhedens navn, adresse</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Letland	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Litauen	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Dr. Reddy's 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Teva Pharma BV Computerweg 10 NL- 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidophar	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Holland	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg filmomhulde tabletten	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norge	Teva Sweden AB Järnvägsgatan 11, Box 1070 251 10 Helsingborg	Tevaplat 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Polen	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR Utrecht The Netherlands	Clopidogrel Teva Pharma	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Rumænien	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	XOVAL 75 mg comprimat filmate	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Den Slovakiske Republik	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Ansøger</u> <u>Virksomhedens navn, adresse</u>	<u>(Særnavn) Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133, Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID, Spain	Clopidogrel TEVAGEN 75 mg film-coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd. 6 Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD United Kingdom	Clopidogrel Reddy's	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Storbritannien	Teva Pharma BV. Computerweg 10, Utrecht NL-3542DR Netherlands	Clopidogrel 75 mg film- coated tablets	75 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF CLOPIDOGREL TEVA OG TILKNYTTET NAVNE

Clopidogrel er en non-kompetitiv hæmmer af adenosindiphosphat (ADP) på blodpladereceptorer. Den adenylatcyklasebundne ADP-receptor P2Y₁₂ er det vigtigste mål for clopidogrel og fører til en hæmning af blodpladeaktivering, aggregering og Gp IIb/IIIa-receptoraktivering.

Clopidogrel er indiceret til patienter med myokardieinfarkt eller akut koronarsyndrom til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser. Lægemidlet findes som tabletter med umiddelbar frigivelse indeholdende 75 mg clopidogrel.

Retsgrundlaget for indgivelse af ansøgningen er artikel 10, stk. 1, samt artikel 28, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer.

Referencelægemidlet for dette generiske lægemiddel er Plavix (clopidogrelhydrogensulfat) 75 mg filmovertukne tabletter. I modsætning til referencelægemidlet, som indeholder hydrogensulfatsalt, indeholder det generiske lægemiddel en clopidogrelbase. Da clopidogrelbasen er en ustabil, viskøs masse, stabiliseres lægemiddelstoffet ved hjælp af et premix, der indeholder antioxidant butyleret hydroxyanisol (BHA).

Dette blev ikke anset for at være acceptabelt af den berørte medlemsstat, der havde gjort indsigelse, da der findes stabile salte, og brugen af clopidogrelbasen blev anset for at resultere i en unødvendig eksponering af patienterne for en antioxidant. Sagen blev henvist til den humanmedicinske koordineringsgruppe CMD(h), og en vurdering blev gennemført af referencemedlemsstaten. Da der ikke var opnået enighed på dag 60, blev sagen henvist til CHMP. CHMP vurderede dossieret og de tilgængelige data, herunder spørgsmålene rejst af den berørte medlemsstat, der havde gjort indsigelse.

- Kvalitetsspørgsmål

Ansøgeren forsvarede indsigelsen om, at ikke alle brugbare salte var blevet overvejet. Det blev fremført, at muligheden for at udvikle et salt med passende farmaceutiske og farmakologiske egenskaber og fri for alle FTO-spørgsmål (freedom to operate) senere blev grundigt undersøgt i litteraturen på det aktuelle tidspunkt. På baggrund af litteraturundersøgelsen blev taurocholat, hydrochlorid-, hydrobromid- og hydrogensulfatsalte og den frie clopidogrelbase overvejet.

På baggrund af de fremlagte undersøgelser blev taurocholat, hydrochlorid-, hydrobromid- og hydrogensulfatsalte af clopidogrel af forskellige årsager anset for at være uegnede til lægemiddeludvikling. Selv om den frie clopidogrelbase indebar udfordringer med at omdanne et ustabil, gummiagtigt og klæbende materiale til et fritflydende, kornet og stabilt materiale til brug i formuleringer, valgte ansøgeren den frie clopidogrelbase som en egnet kandidat til lægemiddeludvikling.

For at omgå udfordringerne i forbindelse med anvendelse af clopidogrelbasen var det vigtigt at omdanne den til et fritflydende, kornet materiale. Derfor overvejede man at udvikle et premix ved hjælp af et passende medium. Premix-fremgangsmåden blev anset for at bidrage til clopidogrelbasens flowegenskab.

Clopidogrel er kendt for at hydrolysere og danne en hydrolytisk urenhed, dvs. en eddikesyreurenhed, som er en vigtig nedbryder. Det lægemiddel, der blev udviklet med clopidogrelpremix, blev anset for at være ikke-hygroskopisk. Eddikesyreurenheden (en vigtig nedbryder) blev anset for at være kontrolleret i ansøgerens clopidogreltabletter 75 mg sammenlignet med Plavix 75 mg (clopidogrelbisulfattablet 75 mg).

På grundlag af de fremlagte data hævdede ansøgeren, at clopidogreltabletter 75 mg er stabile sammenlignet med Plavix 75 mg (clopidogrelbisulfattablet 75 mg).

CHMP var derudover også betænkeligt ved, at det ikke var blevet dokumenteret, at de foreslåede produktions- og kvalitetskontrolmetoder kunne sikre, at der ikke ville opstå en større kvalitetsmangel ved lægemidlet. Derfor blev ansøgeren anmodet om dokumentation for, at den overordnede kontrolstrategi sikrede en passende og reproducerbar kvalitet af lægemidlet med hensyn til håndtering af clopidogrelbasens viskøse masse, og der blev ligeledes anmodet om en begrundelse for, at der ikke fandtes specifikationer for clopidogrelbasen.

Ansøgeren forklarede, at det for at gøre det nemmere at håndtere clopidogrelbasen blev besluttet at tilsætte hjælpestoffet BHA, som resulterede i et stabilt clopidogrelpremix. Da basens art gjorde den uegnet til at indarbejde passende kvalitetskontroller af clopidogrelbasen under processen, har ansøgeren forsøgt at kontrollere kvaliteten af den producerede base ved at sikre kvaliteten af mellemproduktet.

Fremstillingsprocessen er blevet valideret med et godt resultat med tre batcher. Batchanalyseresultaterne har vist en konsistent kvalitet. Den overordnede kontrolstrategi for at sikre en passende og reproducerbar lægemiddelkvalitet er blevet dokumenteret med hensyn til håndtering af clopidogrelbasens viskøse masse, og CHMP anser de foreslåede specifikationer for clopidogrelbasen for at være acceptable.

Ansøgeren fremsatte en mundtlig redegørelse på CHMP's møde den 17. februar 2010, hvor udvalget fremlagde sin holdning til valget af clopidogrelbasen som det aktive stof sammenlignet med de mere stabile clopidogrelsalte og drøftede sikkerheden ved en langvarig brug af BHA.

CHMP bemærkede, at det primære formål med tilsætningen af BHA var at forhindre udviklingen af frie radikaler ved at blokere oxideringen, og ansøgeren forsikrede om, at den lavest mulige mængde var blevet anvendt. CHMP konkluderede, at anvendelsen af BHA og produktionsprocessen ikke indebar nogen potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, selv om valget af clopidogrelbasen ikke blev anset for at være optimal.

- Kliniske spørgsmål

Anvendelsen af den ustabile clopidogrelbase som aktivt stof nødvendiggjorde anvendelsen af antioxidanten butyleret hydroxylanisol (BHA) til stabilisering. Det blev fremført af de medlemmer af CHMP, der gjorde indsigelse, at brugen af antioxidanter i henhold til vejledningen vedrørende konstituenser i sagsmappen for ansøgning om markedsføringstilladelse til et lægemiddel (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006) og "Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products" (vejledning om tilsætning af antioxidanter og antimikrobielle konserveringsmidler til lægemidler) (CPMP/CVMP/QWP/115/95) så vidt muligt bør undgås. De medlemmer af CHMP, der gjorde indsigelse, påpegede desuden, at det også fremgik af begge vejledninger, at antioxidanter ikke bør anvendes til at sløre dårligt formulerede lægemidler.

Ansøgeren behandlede den langsigtede sikkerhed ved BHA i en mundtlig redegørelse for CHMP den 17. februar 2010 ved at henvise til den acceptable daglige indtagelse (ADI), et skøn over den mængde BHA, der kan indtages dagligt gennem et helt liv uden mærkbar sundhedsrisiko. Ansøgeren forklarede, at mængden af BHA fra clopidogreltabletter kun var 0,75 % af ADI, hvilket blev anset for at være ubetydeligt.

BHA er desuden godkendt og bredt anvendt som et tilsætningsstof (E 320) i EU. Derfor anså CHMP den valgte antioxidant BHA og den koncentration, i hvilken den anvendes, for at være acceptabel ud fra et sikkerhedsmæssigt synspunkt.

I bioækvivalensundersøgelsen indberettede 13 forsøgspersoner i alt 19 bivirkninger. Tre ud af de 19 bivirkninger krævede ikke nogen medicinske indgreb. Af de 19 observerede bivirkninger vedrørte 14 referencelægemidlet og 5 testlægemidlet. Når clopidogrelbisulfat (som i referencelægemidlet) og clopidogrelbasen (som i testlægemidlet) blev givet som en enkelt dosis til raske frivillige i denne undersøgelse, var lægemiddelstofferne godt tolereret, ingen af dem gav anledning til alvorlige bivirkninger, og der blev ikke observeret nogen relevant forskel i sikkerhedsprofilerne for testformuleringen og referenceformuleringen med hensyn til antallet af bivirkninger og bivirkningsmønstrene.

Ansøgeren hævdede også, at testlægemidlet, når det blev sammenlignet med referencelægemidlet Plavix, opfyldte bioækvivalenskriterierne med hensyn til absorptionshastighed og -omfang for clopidogrel.

Generelt hævder ansøgeren, at dennes clopidogreltabletter 75 mg er af tilstrækkelig kvalitet og har et tilstrækkeligt benefit/risk-forhold og er sammenlignelige med referencelægemidlet. Det hævdes ligeledes på baggrund af ovenstående, at valget af clopidogrelbasen og udviklingen af clopidogrelpremix er blevet begrundet til brug i den generiske formulering. Den valgte clopidogrelbase nødvendiggjorde brugen af en antioxidant, hvilket ikke blev anset for at være optimalt. Da kvaliteten af lægemidlet imidlertid ikke gav anledning til nogen større betænkeligheder, og brugen af antioxidant ikke gav anledning til sikkerhedsmæssige betænkeligheder, accepterede CHMP valget af clopidogrelbasen.

CHMP var enig i, at ansøgerens valg af clopidogrelbasen og dermed brugen af BHA var blevet tilstrækkeligt forklaret. Lægemiddelstoffet og lægemiddelproducenten har vist, at de er i stand til at frembringe et stabilt lægemiddel, der i virkning og sikkerhed i det væsentlige svarer til referencelægemidlet. Clopidogrel Teva 75 mg filmovertukne tabletter:

- er stabile sammenlignet med clopidogrelbisulfat, som er følsomt over for hydrolytisk nedbrydning
- er bioækvivalente med referencelægemidlet clopidogrelbisulfat
- er efter CHMP's mening ikke anderledes med hensyn til sikkerhedsrelevante egenskaber. BHA findes i mængder under ADI, som generelt udledes af nuleffektniveauet for stoffet. Derfor forventes ingen biologisk aktion eller virkning hos patienterne.

BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

Ud fra følgende betragtninger:

- Ansøgerens valg af clopidogrelbasen og dermed brugen af BHA er blevet tilstrækkeligt forklaret.
- Den overordnede kontrolstrategi for at sikre en passende og reproducerbar lægemiddelkvalitet er blevet dokumenteret med hensyn til håndtering af clopidogrelbasens viskøse masse.
- Ansøgerens clopidogrelbasetabletter 75 mg er af tilstrækkelig kvalitet og har et tilstrækkeligt benefit/risk-forhold og er sammenlignelige med referencelægemidlet -

anbefaler CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelse. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure, og fremgår af bilag III til denne udtalelse.

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Det gældende Produktresumé, etikettering og indlægsseddel, er de endelige versioner, som opnået ved Koordinationsgruppeprocedure.